

oxaliplatin

Bibliographic Information

1,2-Diaminocyclohexane-platinum(II) complex. (Kitani, Yoshitoku, Japan). Jpn. Kokai Tokkyo Koho (1985), 12 pp.
 CODEN: JKXXAF JP 60034982 A 19850222 Showa. Patent written in Japanese. Application: JP 83-143405 19830805.
 Priority: . CAN 103:73360 AN 1985:473360 CAPLUS (Copyright (C) 2008 ACS on SciFinder (R))

Patent Family Information

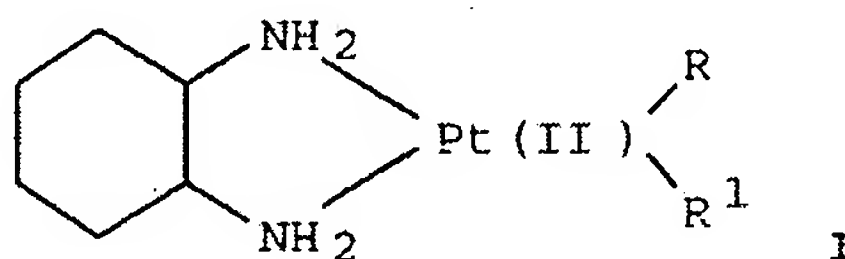
Patent No.	Kind	Date	Application No.	Date
JP 60034982	A	19850222	JP 1983-143405	19830805
JP 04079353	B	19921215		
EP 136012	A1	19850403	EP 1984-305304	19840803
EP 136012	B1	19890419		
	R: DE, FR, GB			
US 4710577	A	19871201	US 1984-637463	19840803

Priority Application

JP 1983-143405	A	19830805
JP 1983-206215	A	19831102

Abstract

Twelve title Pt(II) complexes [I; R, R¹ = NO₃, MO₂C(CHOH)₂CO₂⁻ where M = alkali metal, tetraacetyl- α -D-glucuronato; RR¹ = -O₂C(CHOH)_nCO₂⁻ where n = 2, 4; -O₂CCH₂CH₂CH₂CO₂⁻, 2,2'-biphenyldicarboxylate, -O₂CCHPhCHPhCO₂⁻, -O₂CCOCO₂⁻, -O₂C(CHOAc)₄CO₂⁻] in cis or trans configuration were prepd. I were effective antitumors at 3.12-100 mg/kg in mice. Thus, 3.5 mmol mucic acid was added to a soln. of 3.5 mmol trans-I-I (R = R¹ = NO₃) in H₂O followed by 5% NaOH to pH 4, and kept at room temp. to give 85% trans-I-I [RR¹ = -O₂C(CHOH)₄CO₂⁻].



⑫ 公開特許公報(A)

昭60-34982

⑬ Int.Cl.⁴ 識別記号 庁内整理番号 ⑭ 公開 昭和60年(1985)2月22日
 C 07 F 15/00 7327-4H
 // A 61 K 31/28 ADU 7330-4C
 審査請求 未請求 発明の数 1 (全12頁)

⑮ 発明の名称 1, 2-ジアミノシクロヘキサン白金(II)錯体

⑯ 特 願 昭58-143405

⑰ 出 願 昭58(1983)8月5日

⑱ 発 明 者 喜 谷 喜 徳 名古屋市西区又穂町2-1 又穂公団住宅2-718
 ⑲ 発 明 者 野 路 雅 英 名古屋市守山区大字吉根字深沢184-5
 ⑳ 出 願 人 喜 谷 喜 徳 名古屋市西区又穂町2-1 又穂公団住宅2-718
 ㉑ 代 理 人 弁理士 野波 俊次

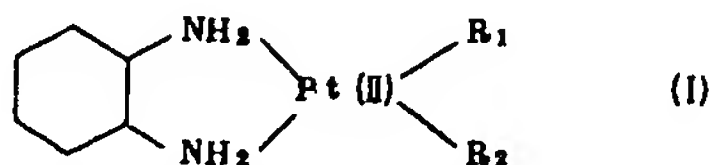
明 細 書

1. 発明の名称

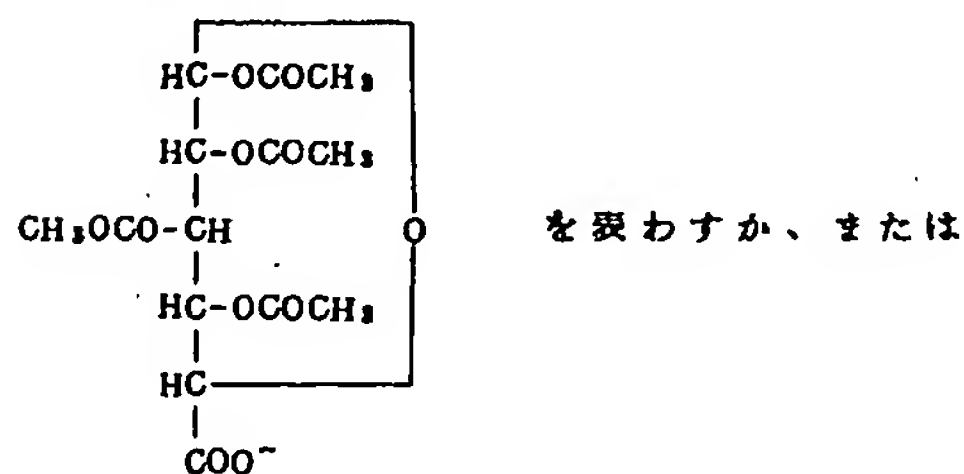
1, 2-ジアミノシクロヘキサン白金(II)錯体

2. 特許請求の範囲

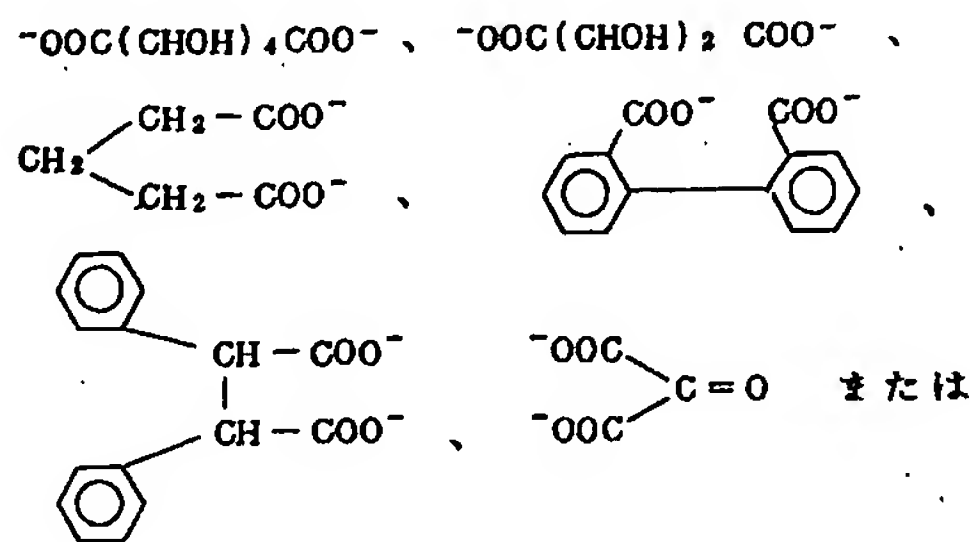
一般式(I)



〔式中、R₁ および R₂ は同一もしくは異なつて、NO₂、MOOC(CHOH)₂COO⁻ (式中、Mはアルカリ金属を表わす)または



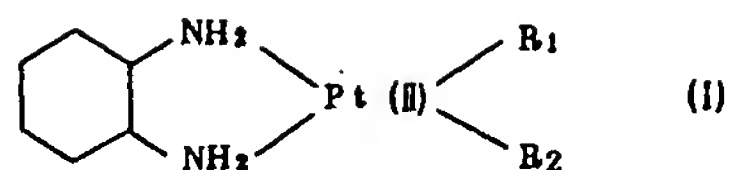
R₁ と R₂ は一体となつて、



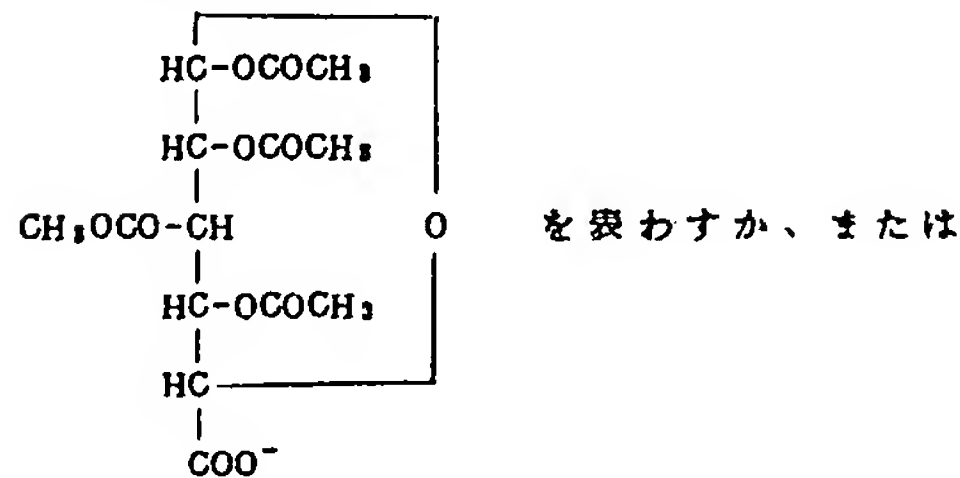
-OOC(CHOCOCH₃)₄COO⁻ (ただし R₁、R₂ は同時に NO₂ ではない)を表わし、また 1, 2-ジアミノシクロヘキサンの立体配位はシス、トランス-d またはトランス-l を表わす〕で表わされる 1, 2-ジアミノシクロヘキサン白金(II)錯体。

3. 発明の詳細な説明

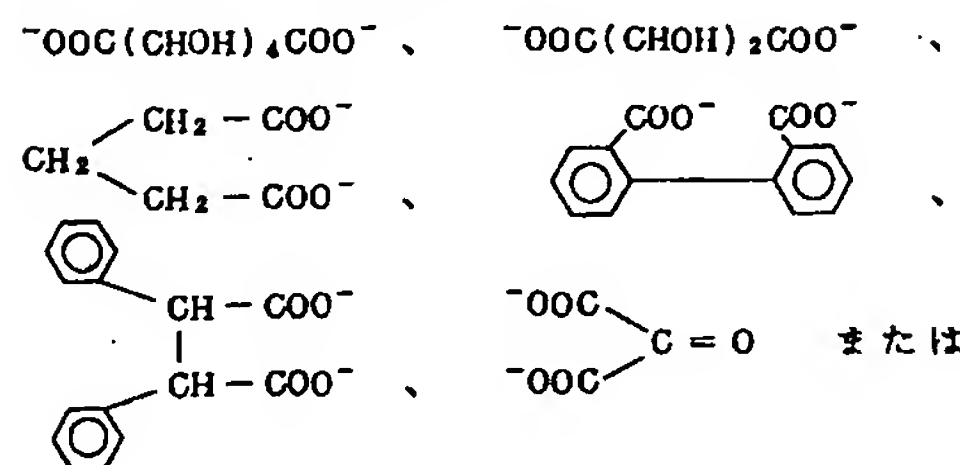
本発明は 1, 2-ジアミノシクロヘキサン白金(II)錯体に関する。本発明により、一般式(I)



〔式中、 R_1 および R_2 は同一もしくは異なつて、 NO_3 、 $MOOC(CHOH)_2COO^-$ (式中、 M はアルカリ金属を表わす) または



R_1 と R_2 は一体となつて、



$^-OOC(CHOCHOCH_3)_4COO^-$ (ただし R_1 および R_2 は同時に NO_3 ではない) を表わし、また 1,2-ジアミノシクロヘキサン (以下、dach と称す) の立体配位はシス、トランス-d またはトランス- β を表わす〕で表わされる、1, 2-ジアミノシクロヘキサン白金(II)錯体が提供される。

種々の白金錯体が知られていて、それらが抗癌活性を有することも知られている。優れた抗癌活性を有する化合物はいつも求められており、この目的のため研究の結果、全く新しい立体配位を有する化合物(I)が抗癌活性を有することを見出し本発明を完成した。

化合物(I)の製法を以下に示す。

$Pt(II)(NO_3)_2$ (シス dach)、 $Pt(II)(NO_3)_2$ (トランス-d-dach) または $Pt(II)(NO_3)_2$ (トランス- β -dach) (これらの化合物の製法は特開昭54-44620号公報に記載されている) と粘液酸、糖酸カリウム、リンゴ酸、グルタル酸、ケトマロン酸、ジフエン酸、 α 、 β -ジフェニルコハク酸、テトラ-O-アセチル-D-

グルクロン酸、テトラ-O-アセチル粘液酸を水溶媒体中反応させて、対応する (シス dach) 白金(II)、(トランス-d-dach) 白金(II) または (トランス- β -dach) 白金(II) の粘液酸塩、糖酸塩、リンゴ酸塩、グルタル酸塩、ケトマロン酸塩、ジフエン酸塩、 α 、 β -ジフェニルコハク酸塩、テトラ-O-アセチル-D-グルクロン酸塩、テトラ-O-アセチル-粘液酸塩が得られる。

これらの反応は通常水中で必要に応じて加熱下に行なわれ、目的物は反応後、通常濃縮乾燥して粉末として、もしくは結晶の沈殿物として得られる。

本化合物の具体例およびその元素分析値を第1表に示す。

第 1 表

化合物番号	化合物名	元素分析値	上下段	計算値(%)	分析値(%)
1	ムカト(トランス- β -dach)白金(II)	$[Pt(II)(C_6H_5O_5)(C_6H_{14}N_2)] \cdot 3H_2O$	C	25.21	25.10
			H	4.90	4.81
			N	4.90	5.03
2	D-サツジカラート(トランス- β -dach)白金(II)	$[Pt(II)(C_6H_5O_5)(C_6H_{14}N_2)] \cdot H_2O$	C	26.92	26.95
			H	4.49	4.60
			N	5.23	5.15
3	L-マレーレート(トランス- β -dach)白金(II)	$[Pt(II)(C_6H_5O_5)(C_6H_{14}N_2)] \cdot 3H_2O$	C	24.24	24.12
			H	4.85	4.76
			N	5.66	5.61

10	ナイトレート(テトラ-O-アセチル- α -D-グルクロネート)(トランス- β -dach)白金II	$[\text{Pt}(\text{II})(\text{NO}_2)(\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_{11})(\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2)] \cdot \text{H}_2\text{O}$ C H N 32.50 4.44 5.60 32.01 4.23 5.69
11	ナイトレート(テトラ-O-アセチル- β -D-グルクロネート)(トランス- β -dach)白金II	$[\text{Pt}(\text{II})(\text{NO}_2)(\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_{11})(\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2)] \cdot \text{H}_2\text{O}$ C H N 32.00 4.44 5.60 31.30 4.27 5.89
12	テトラ-O-アセチルムカト(トランス- β -dach)白金II	$[\text{Pt}(\text{II})(\text{C}_{14}\text{O}_{12}\text{H}_{20})(\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2)] \cdot \text{H}_2\text{O}$ C H N 34.13 4.55 3.98 33.35 4.48 4.02

4	グルタレート(トランス- β -dach)白金II	$[\text{Pt}(\text{II})(\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_4)(\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2)] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ C H N 27.78 5.05 5.89 27.76 4.69 6.04
5	クマロネート(トランス- β -dach)白金II	$[\text{Pt}(\text{II})(\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_5)(\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2)] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ C H N 21.73 4.43 5.63 21.93 4.32 5.92
6	ジフエネート(トランス- β -dach)白金II	$[\text{Pt}(\text{II})(\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4)(\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2)] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ C H N 40.20 4.73 4.69 39.88 4.36 4.94

7	α, β -ジフェニルサクシネート(トランス- β -dach)白金II	$[\text{Pt}(\text{II})(\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{O}_6)(\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2)] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ C H N 43.06 4.94 4.57 41.96 4.81 4.72
8	ビス(テトラ-O-アセチル- α -D-グルクロネート)(トランス- β -dach)白金II	$[\text{Pt}(\text{II})(\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_{11})_2(\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2)]$ C H N 39.57 4.70 2.72 39.76 4.79 2.81
9	ビス(テトラ-O-アセチル- β -D-グルクロネート)(トランス- β -dach)白金II	$[\text{Pt}(\text{II})(\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_{11})_2(\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2)]$ C H N 39.57 4.70 2.72 39.79 4.89 2.81

次に本化合物の抗腫瘍作用について以下に示す。

CDFマウス(1群6匹)にL1210の 10^5 個の細胞を腹腔内投与し、投与当日、5日目、9日目に供試化合物を投与し、平均生存期間の延長(T/C%)を求めた。結果を第2表に示す。

第 2 表

化合物 番号	T/C (%)					
	100	50	25	12.5	6.25	3.12
1	112	348 (3/6)	247	240 (1/6)	148	132
2	134	231 (2/6)	301 (1/6)	201 (1/6)	134	118
3		193 (1/6)	273 (1/6)	214		
4		238 (1/6)	176	172 (1/6)		
5	0	0	229 (2/6)			
6		238 (1/6)	208 (2/6)	133		
7		176 (1/6)	369 (3/6)	145		
8	279 (1/6)	382 (5/6)	188 (1/6)	177 (1/6)	114	128
9	219 (2/6)	382 (4/6)	382 (3/6)	225 (2/6)	128	
10	72	103	283 (2/6)			
11	0	173 (1/6)	280 (2/6)			
12	0	208	237			

ス - ℓ - dach) 白金(II) 1.2 g (収率67%)を得る。

実施例 3

Pt(II)(NO₃)₂ (トランス - ℓ - dach) 1.0 g (2.3 mmol) を水10mlに加熱溶解し、室温に冷却後、L - リンゴ酸0.62 g (4.6 mmol) を水15mlに溶解した溶液を加える。5% NaOHで溶液のpHを4として2か月間室温放置し、生じた白色沈殿をろ取し、減圧乾燥し、L - マレート (トランス - ℓ - dach) 白金(II) 0.51 g (収率50%)を得る。

実施例 4

Pt(II)(NO₃)₂ (トランス - ℓ - dach) 0.5 g (1.2 mmol) を水10mlに加熱溶解し、この溶液にグルタル酸0.31 g (2.4 mmol) を水10mlに溶解した溶液を加える。得られた溶液のpHを5% NaOHで5に調整し、3週間室温に放置する。析出した白色沈殿をろ取し、減圧乾燥し、グルタレート (トランス - ℓ - dach) 白金(II) 0.12 g (収率21%)を得る。

以下に実施例を示す。なお各実施例で得られた目的物の元素分析値は第1表に示されている。

実施例 1

Pt(II)(NO₃)₂ (トランス - ℓ - dach) 1.5 g (3.5 mmol) を水10mlに直火で加熱溶解し、室温まで冷却する。粘液酸0.73 g (3.5 mmol) を水10mlに懸濁し、5% NaOH 溶液を添加して攪拌溶解する。両溶液を混合し (pH 4) 室温で4日間放置後、生じた白色沈殿をろ取し、50~60℃で減圧乾燥し、ムカト (トランス - ℓ - dach) 白金(II) 1.03 g (収率58%)を得る。

実施例 2

Pt(II)(NO₃)₂ (トランス - ℓ - dach) 1.5 g (3.5 mmol) を水15mlに加熱溶解し、室温まで冷却する。D - 糖酸カリウム0.86 g (3.5 mmol) を水15mlに溶解し、これにPt(II) 錯体溶液を加えたのち、溶液のpHを5% KOHで5とする。4日間室温放置し、生じた白色沈殿をろ取し、減圧乾燥し、D - サツカラート (トラン

実施例 5

Pt(II)(NO₃)₂ (トランス - ℓ - dach) 1.0 g (2.4 mmol) を水10mlに加熱溶解後、室温に冷却した溶液にケトマロン酸1水和物0.32 g (2.4 mmol) を水5mlに溶解した溶液を加える。混合溶液のpHを5% NaOHで5に調整し、1週間室温放置する。生じた白色沈殿をろ取し、減圧乾燥し、ケトマロネート (トランス - ℓ - dach) 白金(II) 0.3 g (収率30%)を得る。

実施例 6

Pt(II)(NO₃)₂ (トランス - ℓ - dach) 0.5 g (1.2 mmol) を水10mlに加熱溶解し、この溶液にジフエン酸0.28 g (1.2 mmol) を水60mlに5% NaOH添加して溶解 (pH < 7) した溶液を加える。水を加えて全量150ml、pH 6~7に調整し、一昼夜放置後、生じた沈殿をろ取する。沈殿を水、エタノールで洗浄後減圧乾燥し、ジフエネート (トランス - ℓ - dach) 白金(II) 0.18 g (収率28%)を得る。

実施例 7

α , β - ジフェニルコハク酸 0.32 g (1.2 m mol) を水 80 ml に溶解し、実施例 6 と同様な操作で $\text{Pt(II)(NO}_3)_2$ (トランス - β - dach) と反応させ、 α , β - ジフェニルサクシネート (トランス - β - dach) 白金(II) 0.35 g (収率 48 %) を得る。

実施例 8

テトラ - O - アセチル - α - D - グルクロン酸 3.4 g (9.2 m mol) をエタノール 100 ml に加温溶解し、この溶液に $\text{Pt(II)(NO}_3)_2$ (トランス - β - dach) 2.0 g (4.6 m mol) を水 20 ml に加熱溶解した溶液を加える。この混合溶液に NaOH 溶液 (1 g / 15 ml H_2O) 5.5 ml (9.2 m mol) を加え、室温で 3 日間放置後、減圧下 40 ~ 50 °C で蒸発乾固する。得られた残留物をベンゼン 60 ml で 2 回抽出し、ベンゼン溶液を減圧乾固し、ビス (テトラ - O - アセチル - α - D - グルクロネート) (トランス - β - dach) 白金(II) 4.3 g (収率 89 %) を得る。

実施例 9

減圧 100 °C で 3 時間乾燥し、ナイトレート (テトラ - O - アセチル - α - D - グルクロネート) (トランス - β - dach) 白金(II) 0.52 g (収率 60 %) を得る。

実施例 11

実施例 10 において、テトラ - O - アセチル - α - D - グルクロン酸の代わりにテトラ - O - アセチル - β - D - グルクロン酸を用いる以外は実施例 10 と同様にして、ナイトレート (テトラ - O - アセチル - β - D - グルクロネート) (トランス - β - dach) 白金(II) 0.52 g (収率 60 %) を得る。

実施例 12

$\text{Pt(II)(NO}_3)_2$ (トランス - β - dach) 1.2 g (2.6 m mol) を水 10 ml に加熱溶解した溶液に、テトラ - O - アセチル粘液酸 1.0 g (2.6 mmol) をエタノール 35 ml に加温溶解した溶液を加え、5 % NaOH で pH を 4 に調整する。2 日間溶液を室温放置し、生じた沈殿をろ取し、減圧乾燥し、テトラ - O - アセチルムカト (トランス - β -

実施例 8 において、テトラ - O - アセチル - α - D - グルクロン酸の代わりにテトラ - O - アセチル - β - D - グルクロン酸を用いる以外は実施例 8 と同様にして、ビス (テトラ - O - アセチル - β - D - グルクロネート) (トランス - β - dach) 白金(II) 4.3 g (収率 89 %) を得る。

実施例 10

テトラ - O - アセチル - α - D - グルクロン酸 0.44 g (1.2 m mol) をエタノール 25 ml に加温溶解した溶液に、 $\text{Pt(II)(NO}_3)_2$ (トランス - β - dach) 0.50 g (1.2 m mol) を水 5 ml に加熱溶解した溶液を加える。この溶液に NaOH 溶液 (1 g / 15 ml) 0.7 ml (1.2 m mol) を加え、室温で 3 日間放置後、減圧下 40 ~ 50 °C で蒸発乾固する。得られた残留物を水 15 ml に溶解し、ろ過後ろ液を減圧下 40 ~ 50 °C で蒸発乾固する。得られた残留物をエタノール 15 ml に溶解し、ろ過後ろ液を減圧下 40 ~ 50 °C で蒸発乾固し、残留物をベンゼン 10 ml で洗浄する。得られた物質を減

dach) 白金(II) 1.2 g (収率 65 %) を得る。

4. 図面の簡単な説明

第 1 ~ 10 図は次の化合物の赤外線吸収スペクトルを示す。

第 1 図：ムカト (トランス - β - dach) 白金(II)

第 2 図：D - サツカラート (トランス - β - dach) 白金(II)

第 3 図：L - マレート (トランス - β - dach) 白金(II)

第 4 図：グルタレート (トランス - β - dach) 白金(II)

第 5 図：ケトマロネート (トランス - β - dach) 白金(II)

第 6 図：ジフェネート (トランス - β - dach) 白金(II)

第 7 図： α , β - ジフェニルサクシネート (トランス - β - dach) 白金(II)

第 8 図：ビス (テトラ - O - アセチル - α - D - グルクロネート) (トランス - β - dach) 白金(II)

第9図：ビス(テトラ-O-アセチル- β -
D-グルクロネート)(トランス-
 β -dach)白金(II)

第10図：テトラ-O-アセチルムカト(トランス-
 β -dach)白金(II)

第11図および第12図は次の化合物の ^{13}C -
NMR スペクトルを示す。溶媒は CDCl_3 を用い
た。

第11図：ビス(テトラ-O-アセチル- α -
D-グルクロネート)(トランス-
 β -dach)白金(II)

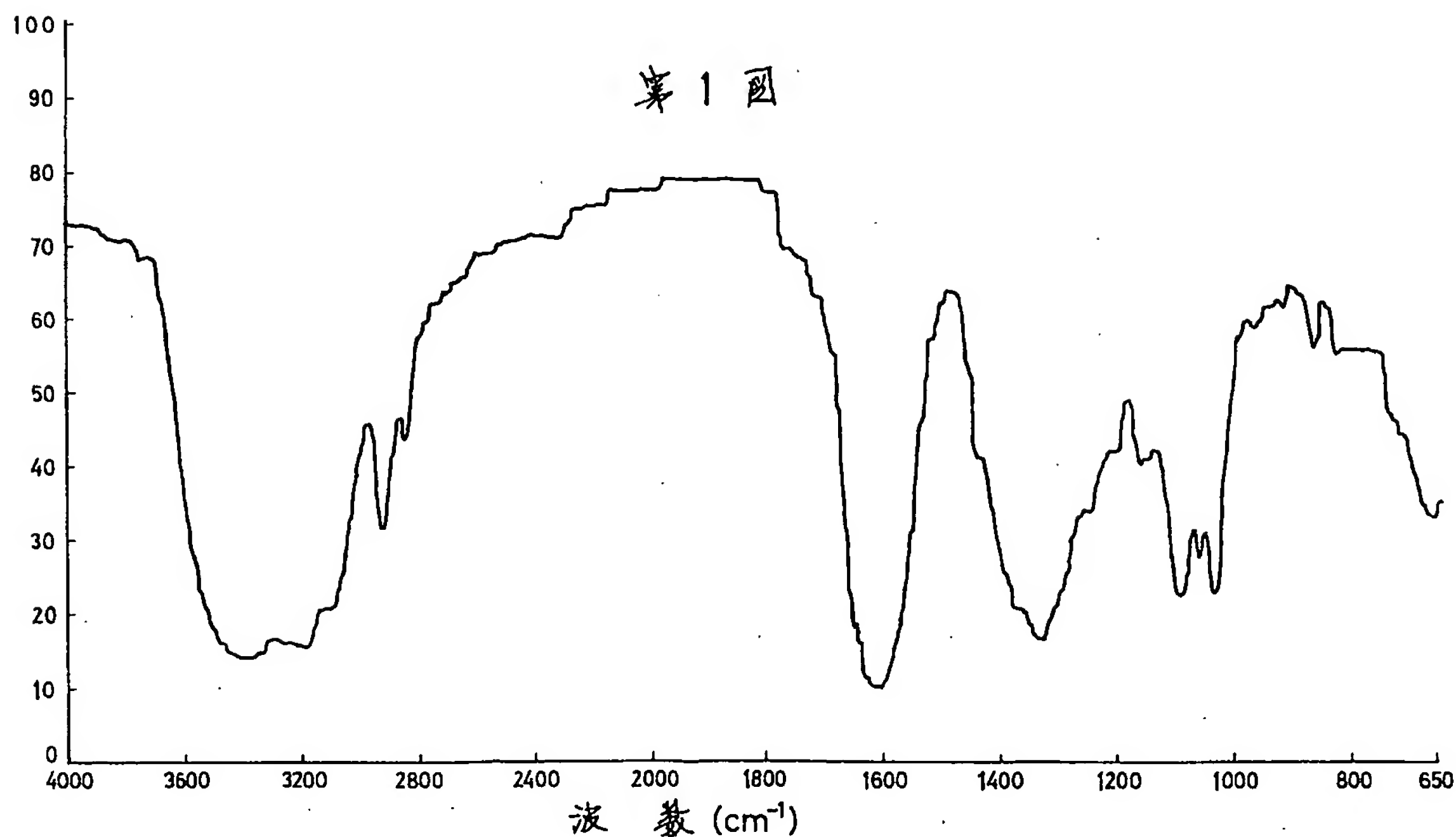
第12図：89.92 ppm : C_1 に帰属できるシグナル

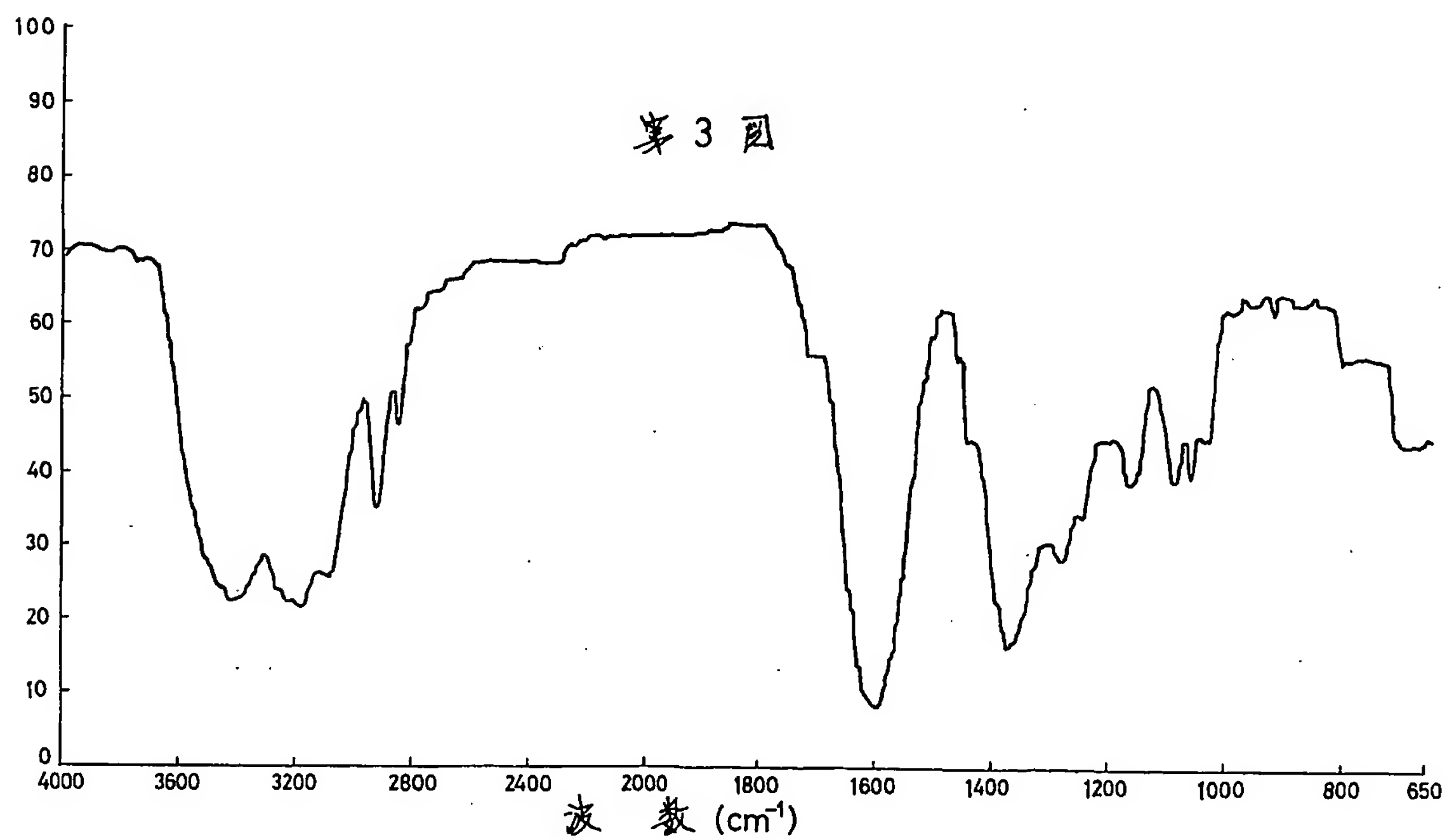
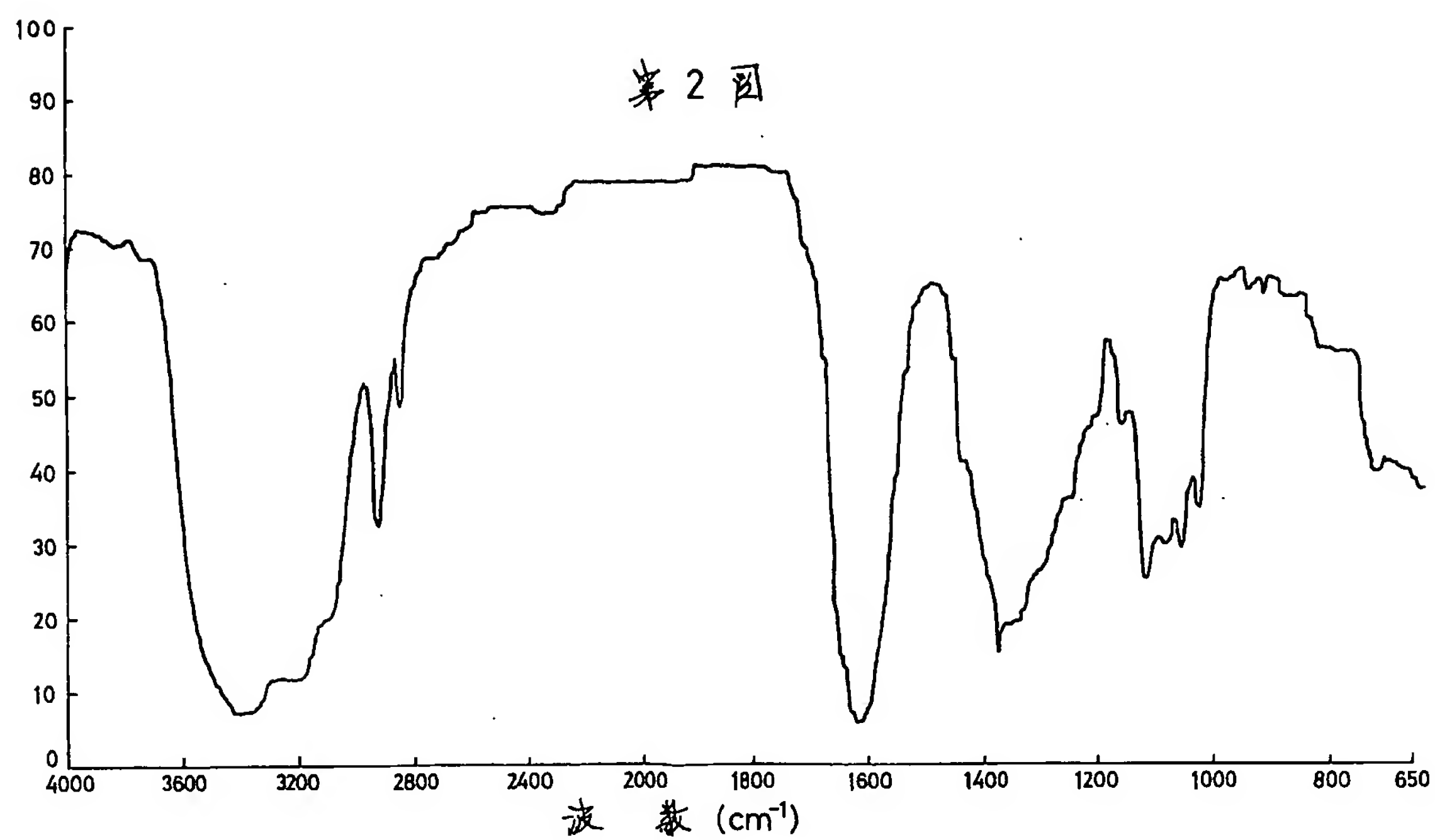
第12図：ビス(テトラ-O-アセチル- β -
D-グルクロネート)(トランス-
 β -dach)白金(II)

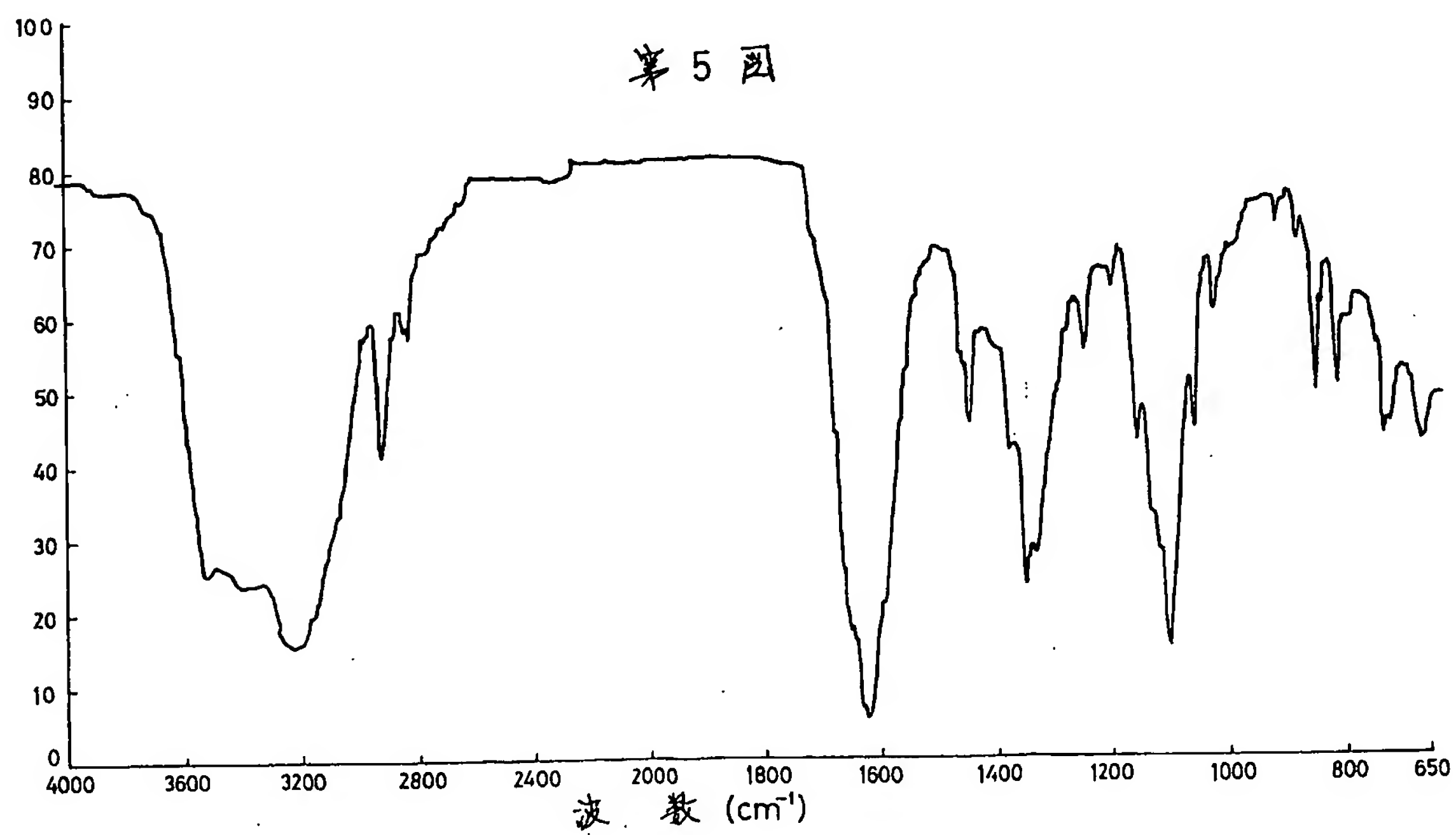
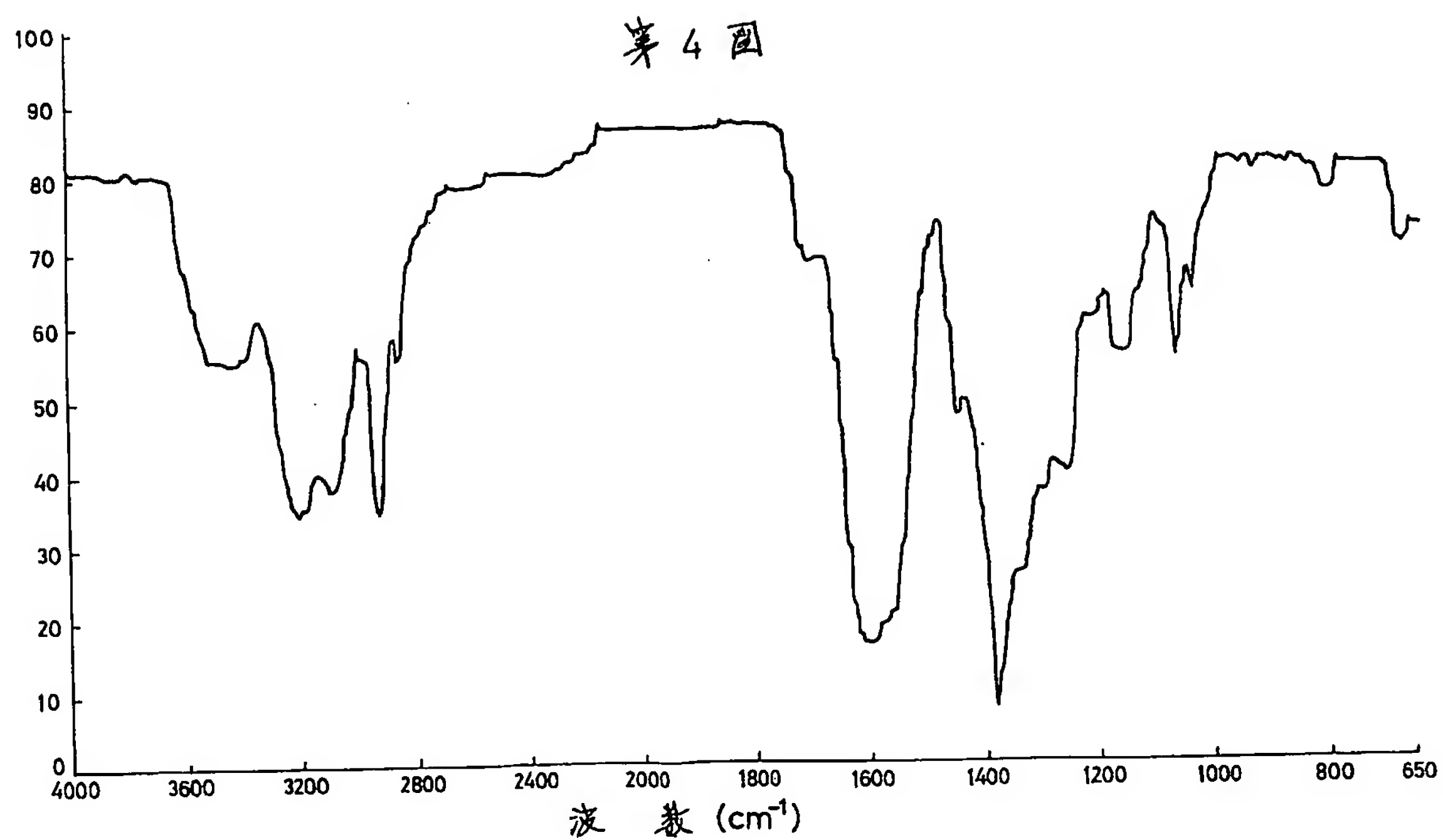
92.65 ppm : C_1 に帰属できるシグナル

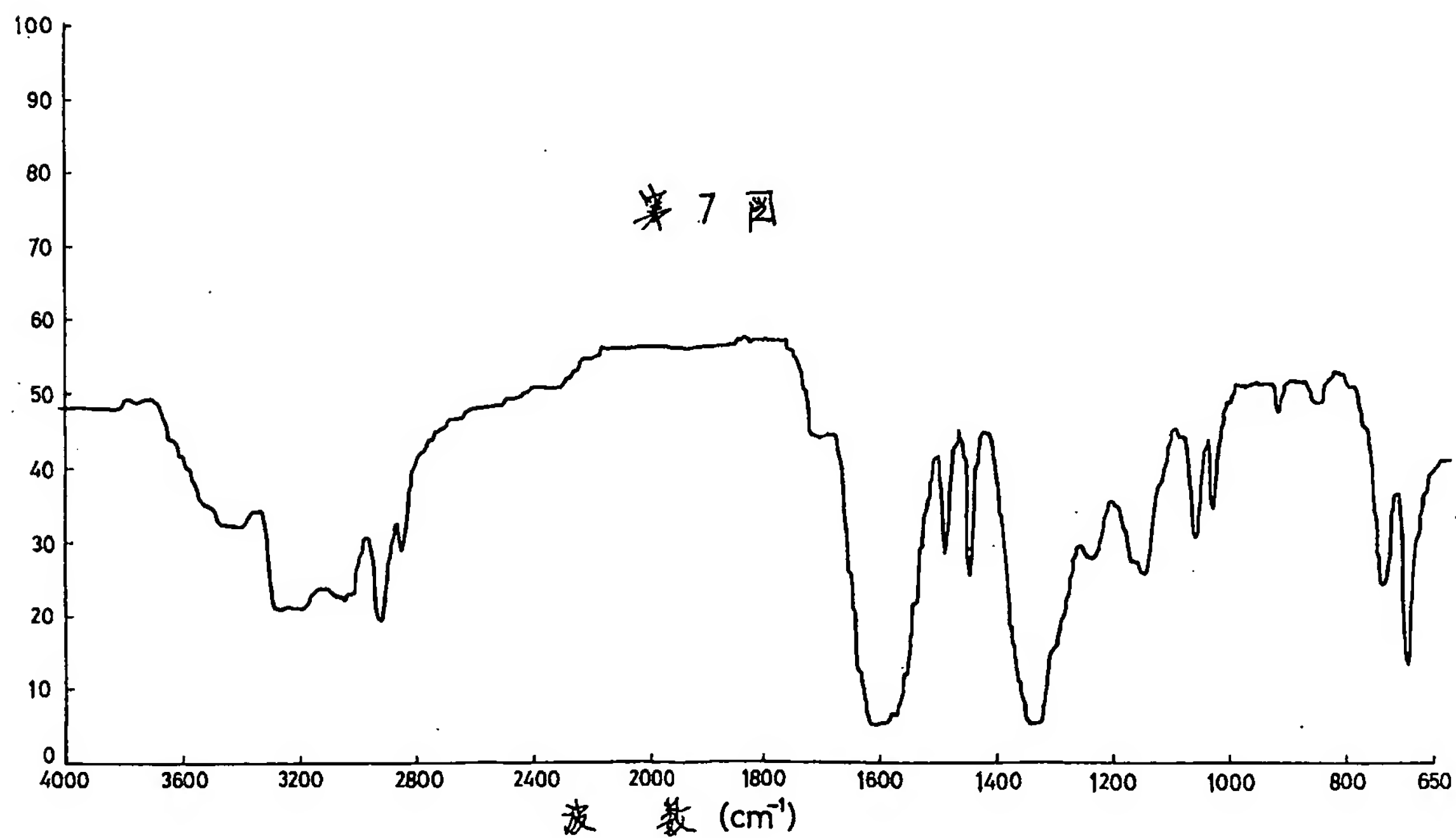
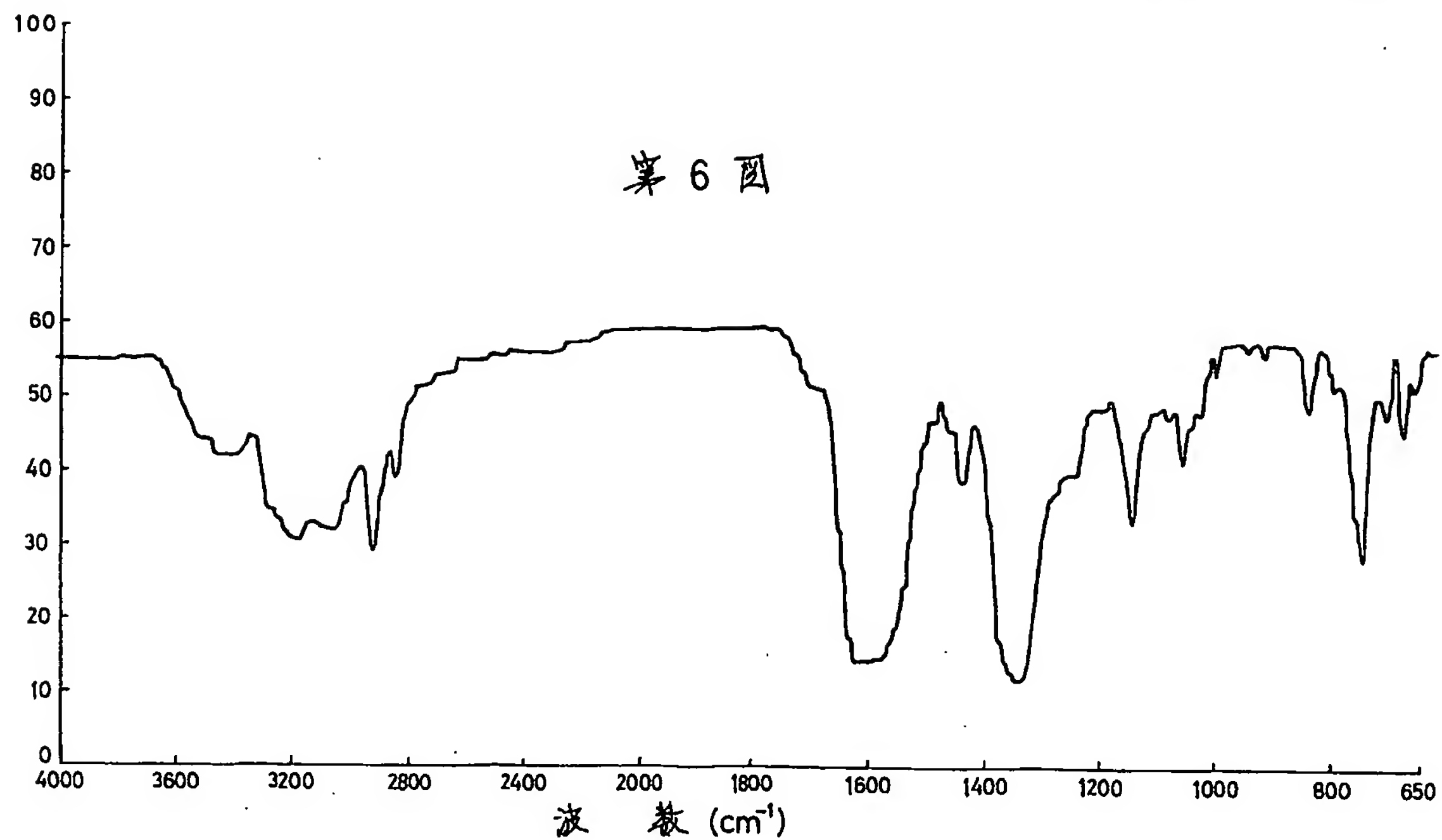
特許出願人 喜 谷 喜 徳

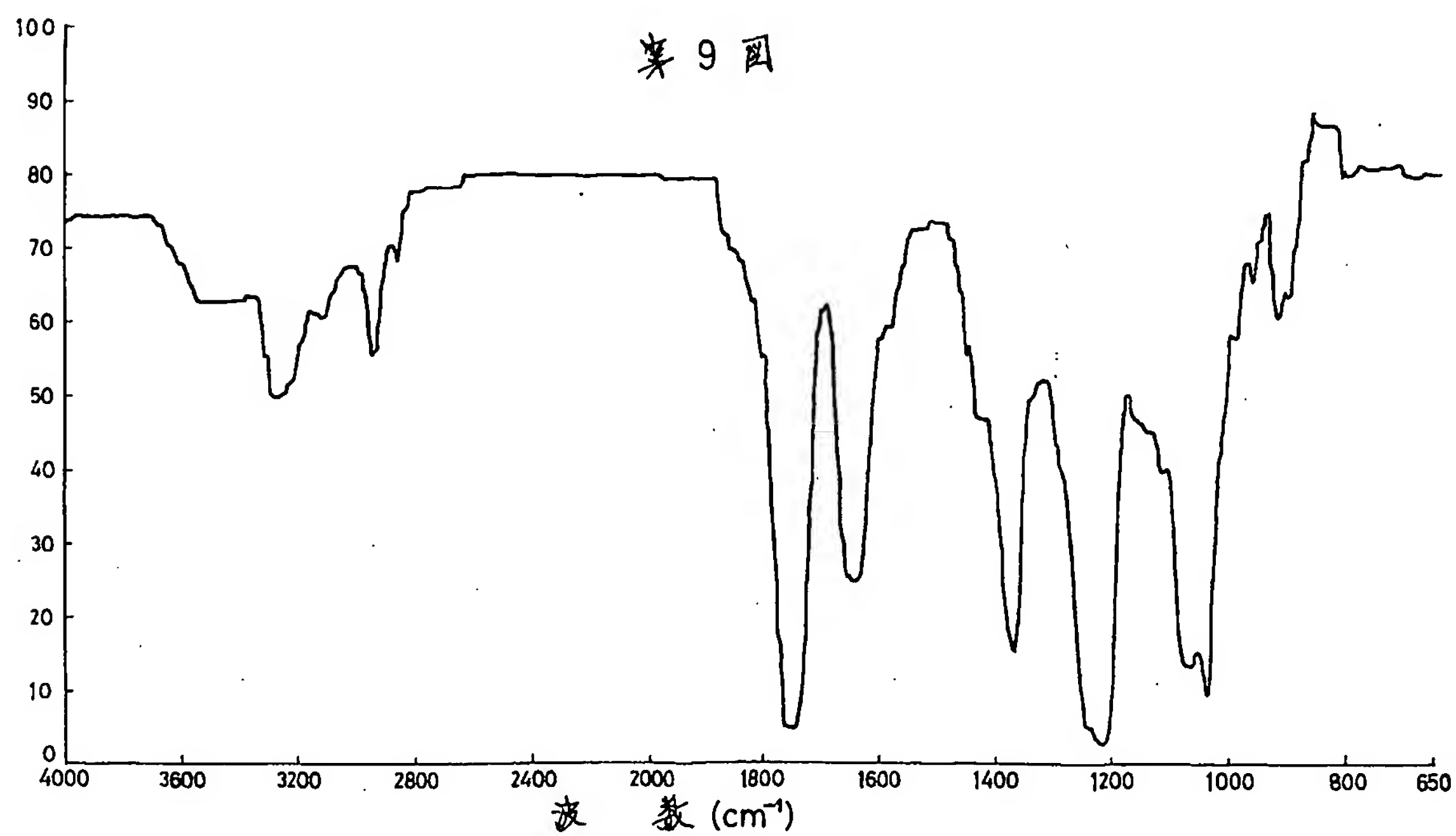
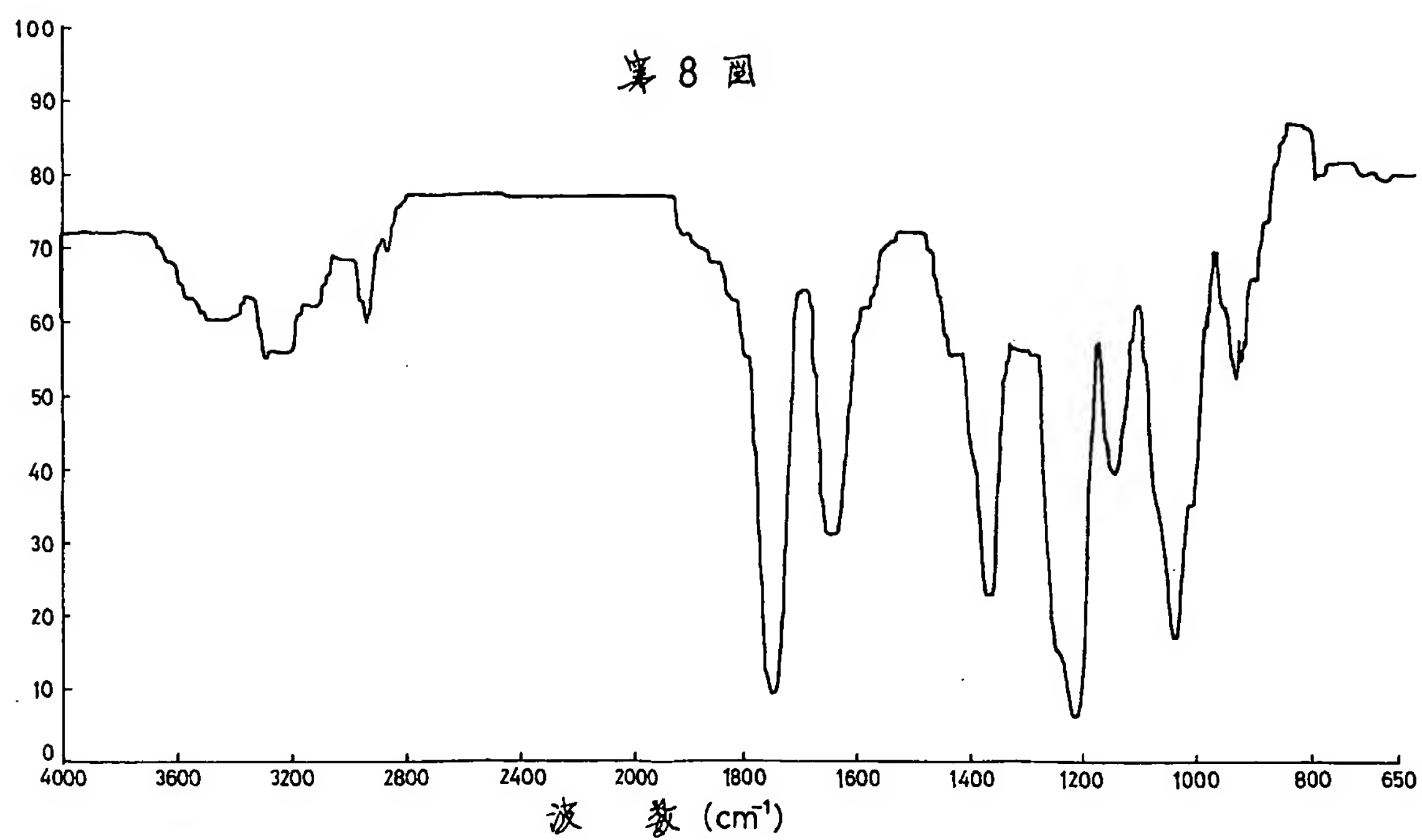
代 理 人 弁 理 士 野 波 俊 次

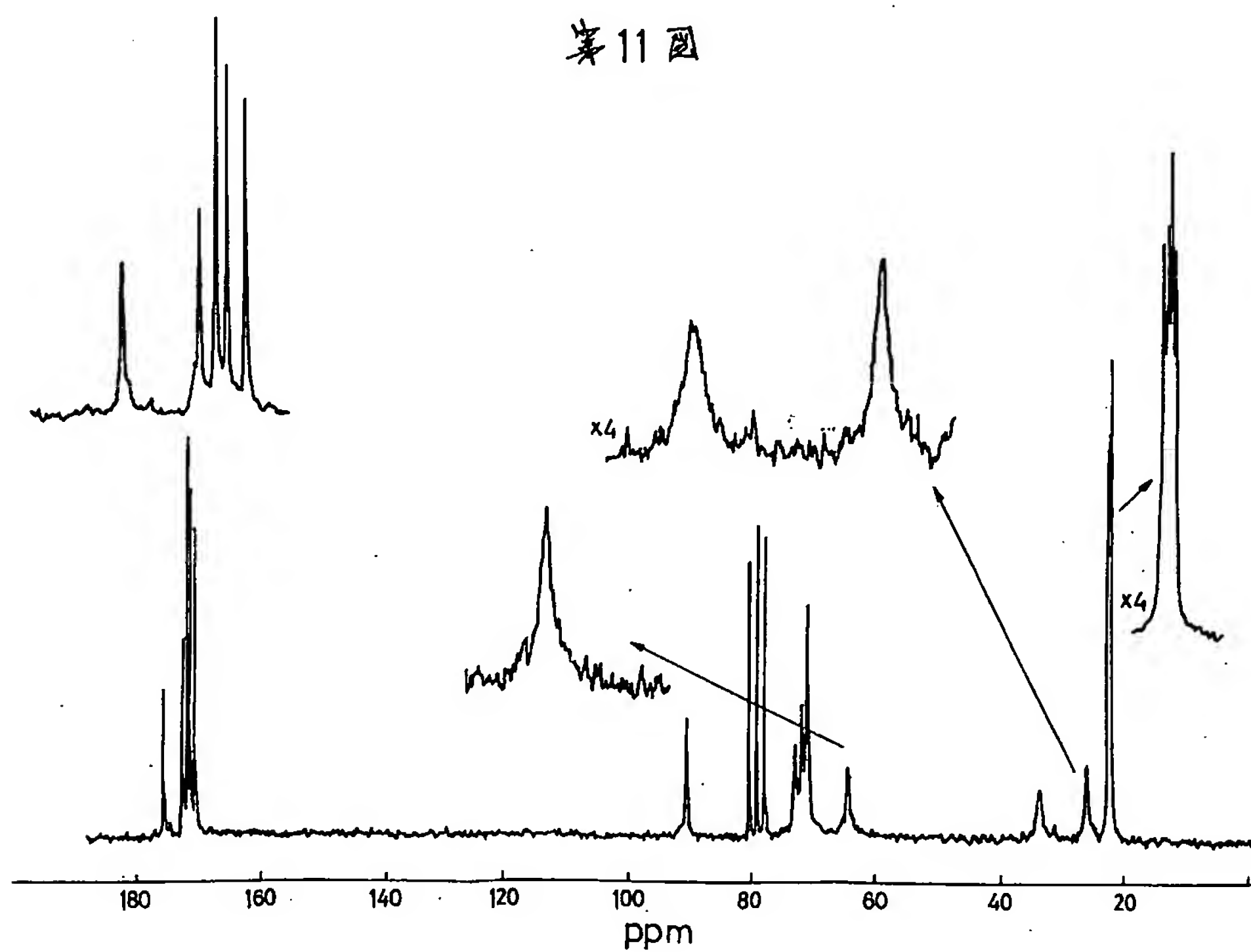
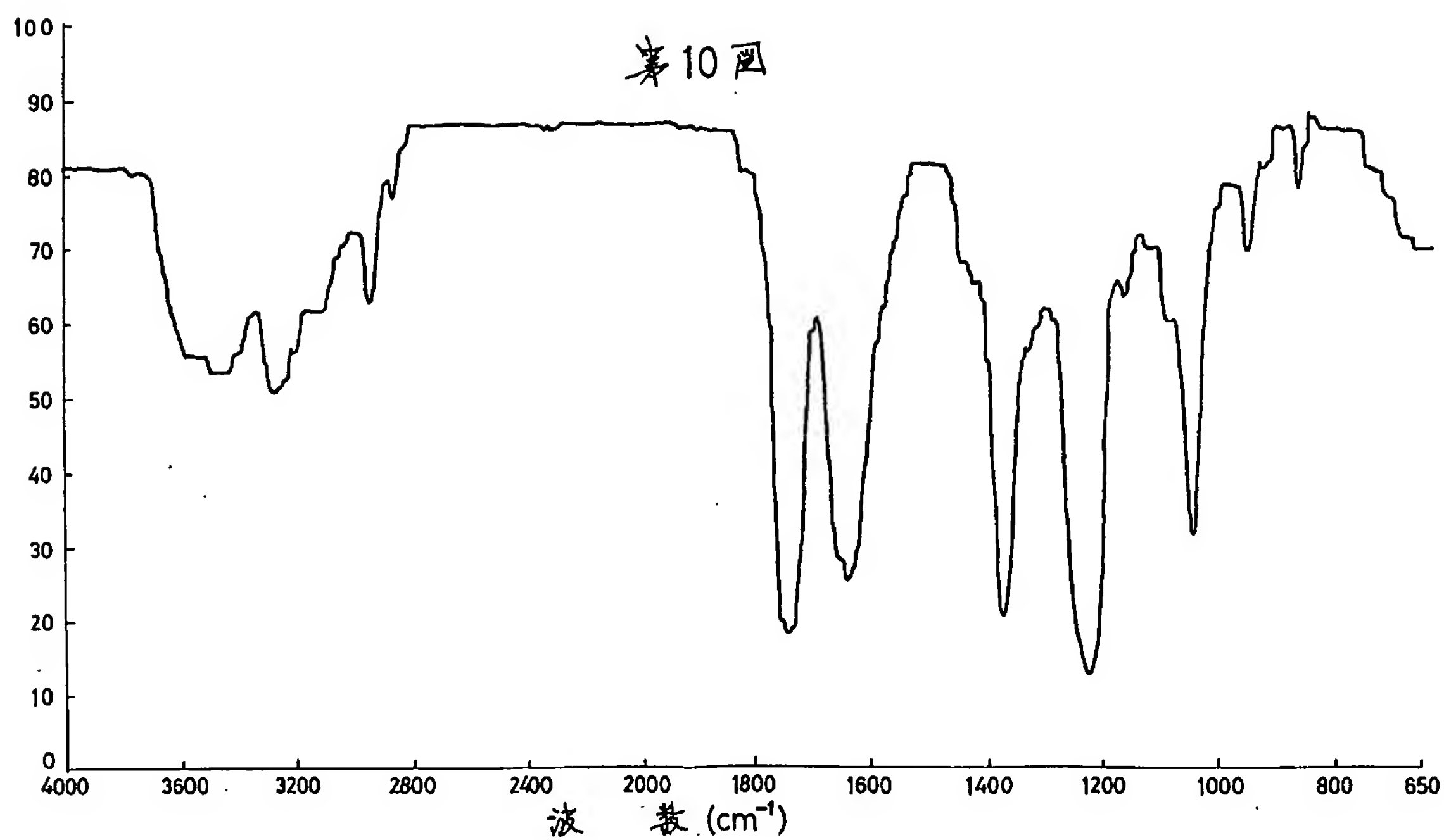












第12図

